

THESIS

MÜNCHEN

1966

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Experimentelle Untersuchungen am Menschen über die Beeinflussung des Hyaluronidase Spreadings durch Phenylbutazon

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt
und einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
München
vorgelegt
von

Peter Badelt aus München
1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO., CALIF.

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

**Experimentelle
Untersuchungen
am Menschen
über die
Beeinflussung
des
Hyaluronidase
Spreadings
durch
Phenylbutazon**

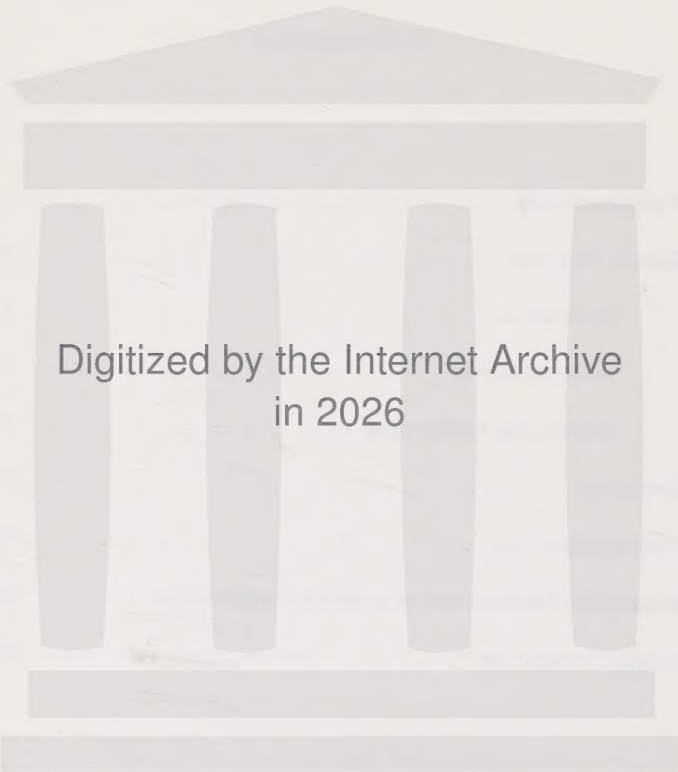
Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt
und einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
München
vorgelegt
von
Peter Badelt aus München
1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz
Dekan: Professor Dr. R. Zenker
Tag der mündlichen Prüfung: 1. 2. 1966

Inhaltsverzeichnis

Problemstellung	5
Eigene Versuche	6
Methodik	6
Versuchsreihen	7
Statistische Auswertung	9
Diskussion	12
Zusammenfassung	13
Anhang für Tabellen und graphische Darstellungen	15
Literaturverzeichnis	26



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Problematik

Die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität hat sich als brauchbare Testmethode der Wirksamkeit antirheumatischer Substanzen im Tier- und Menschenversuch erwiesen. So wurde von D o m e n j o z ¹, M a t h i e s und Mitarbeitern ²⁻⁴ in verschiedenen Versuchsanordnungen die hyaluronidasehemmende Wirkung von S a l i c y l a t e n, P h e n y l b u t a z o n, N N R-S t e r o i d d e r i v a t e n u.a. antirheumatisch wirksamer Behandlungsmethoden nachgewiesen. Im Zusammenhang mit der Fragestellung dieser Arbeit interessierten besonders die mit Phenylbutazon erzielten Ergebnisse. Mit der Methode der Hemmung des durch Hyaluronidase gesteigerten Farbstoffspreadings, konnte die hyaluronidasehemmende Wirkung des Phenylbutazons an männlichen weissen Ratten und an Menschen gezeigt werden. (H a r t m a n n ⁵, N a t h ⁶, M a t h i e s, B i e c h e l e und H a r t m a n n ⁴).

H a r t m a n n ⁵ wies den hyaluronidasehemmenden Effekt bei weissen Ratten unter 200mg/kg und 100mg/kg Phenylbutazon bei subkutaner Gabe nach. N a t h ⁶ stellte fest, daß bei intraperitonealer Gabe bei weissen Ratten die geringste noch wirksame Dosis bei 50mg/kg Phenylbutazon lag.

V o g e l ⁷ stellte die hyaluronidasehemmende Wirkung des Phenylbutazons am Menschen unter 4mg/kg bei intramuskulärer Injektion fest.

Für vergleichende Untersuchungen der gleichen Substanz bei unterschiedlicher Applikationsart hat sich die Austestung der jeweils geringsten wirksamen Dosis als zweckmässig erwiesen, deren Vergleich als Anhaltspunkt für die wirksamen Mengen herangezogen werden kann. So stellte M a t h i e s ¹⁰ beispielsweise fest, dass bei weissen Ratten eine Salbenapplikation von 75mg/kg Phenylbutazon noch eine deutliche Hemmung des Hyaluronidasespreadings, deren maximale Wirkung bei 80 Minuten lag, ergab, was im Vergleich zur geringsten noch

wirksamen Dosis bei intraperitonealer Applikation von 50mg/kg bedeutet, dass bei Ratten Phenylbutazon durch die Haut fast quantitativ resorbiert zu werden scheint.

Bei Menschen wurden ebenfalls Untersuchungen zur Hautresorption von Phenylbutazon durchgeführt, wobei eine Applikation von 20mg/kg eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität, deren Maximum bei 120 Minuten lag, ergab, 1,66mg/kg zeigten keine Wirkung mehr¹⁰.

Vergleichsuntersuchungen hinsichtlich der geringsten hyaluronidasehemmend wirkenden Dosis bei oraler Applikationsart bei Menschen lagen bisher noch nicht vor. Es stand jedoch fest (V o g e l⁷), dass 4mg/kg bei intramuskulärer Applikation noch wirksam waren.

In den folgenden Versuchen dieser Arbeit sollte untersucht werden, welche Minimaldosis bei oraler Applikation beim Menschen wirksam ist und zu welchem Zeitpunkt diese Mindestdosis maximal wirkt, um für spätere Vergleichsuntersuchungen Anhaltspunkte zu liefern. Dies gilt besonders für die Untersuchungen von L o y¹², in denen eine etwaige gegenseitige Wirksamkeitssteigerung durch eine Kombination von Phenylbutazon und Prednison festgestellt werden sollte.

Eigene Versuche

Methodik

Wie bereits erwähnt, wurde der Spreadingtest angewandt, der eine gut sicht- und messbare Hemmung der Hyaluronidaseaktivität ergibt und der bei der statistischen Auswertung gesicherte Ergebnisse zu liefern vermag.

Bei diesem Verfahren injiziert man eine bestimmte Menge von reinem Farbstoff und von Farbstoff + Hyaluronidase streng intrakutan in die Bauchhaut, so dass sich Quaddeln bilden. Die Diffusionsgeschwindigkeiten der beiden Quaddeln werden 10 Minuten nach Injektion an der erreichten Ausbreitung gemessen. Die Konturen werden auf einen durchsichtigen Zelluloidstreifen übertragen und dann planimetrisch

ausgemessen. Nach M a d i n a v e i t i a⁸ verläuft das Spreading zweiphasig, sodass nur innerhalb der ersten 10 Minuten ein Diffusionseffekt gesichert werden kann, den G i b i a n⁹ mit dem Druck erklärt, den das Flüssigkeitsdepot auf seine Umgebung ausübt. Nach Ablauf der ersten 10 Minuten würden dann Resorptionsvorgänge im Vordergrund stehen.

Die Versuche wurden auf der Bauchhaut des Menschen durchgeführt. Die Eignung des Spreading-Testes beim Menschen hat sich in Untersuchungen von M a t h i e s u. V o g e l¹³ erwiesen. Sie stellten fest, dass sich die Probanden in der Diffusionsgeschwindigkeit unterscheiden, also ihre Ausgangswerte auf verschiedenem Niveau liegen, dass aber die Versuchswerte bezogen auf die Ausgangswerte zuverlässige Daten ergeben.

In den vorliegenden Versuchen enthielt die Farbstoffquaddel (F) 0,1ccm einer 1%igen Patentblau-VF-Lösung, in der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel (FH) waren in derselben Menge Farbstoff 7,5 I.E. Hyaluronidase (Kinetin) gelöst.

Versuchsreihen

Als Versuchspersonen dienten gesunde, junge Leute beiderlei Geschlechts im Alter von 20 - 29 Jahren und einem Durchschnittsgewicht von 75 kg. Während der gesamten Versuchsdauer wurde ihnen ruhige Lage, Nikotin- und Alkoholverbot zur Auflage gemacht. Ausserdem sollte eine o-Diät eingehalten werden. Wurde ein Proband zu verschiedenen Versuchsreihen herangezogen, so lag zwischen diesen ein Zeitraum von mindestens 10 Tagen, um zu garantieren, dass das Phenylbutazon vom vorhergehenden Versuch nicht mehr wirkte. Für jede Versuchsreihe wurden 3 Personen verwandt. Den Probanden wurden zunächst eine reine Farbstoff- und eine Farbstoff + Hyaluronidasequaddel in der oben genannten Zusammensetzung bzw. Verdünnung gesetzt und die Ausbreitung nach Ablauf von 10 Minuten abgelesen. (In der Tabelle unter LV-Leerversuch). Sodann wurden die in den folgenden Versuchsreihen beschriebenen Dosen Phenylbutazon oral appliziert, gleichzeitig wieder die zwei entsprechenden Quaddeln gesetzt und ebenfalls nach 10 Minuten abgelesen. Die nächsten Quaddeln wurden zu verschiedenen

Zeiten nach Applikation gesetzt.

Die jeweils nach 10 Minuten gemessene Ausbreitung wurde mit den Werten vor Applikation des Phenylbutazons in Relation gesetzt. Die Veränderung gegenüber den Ausgangswerten, die sich bei den drei zu einer Versuchsreihe gehörenden Probanden bei den einzelnen Versuchszeiten ergaben, wurden zu einem Mittelwert zusammengefasst und in einer graphischen Darstellung festgehalten. Zu den Versuchsreihen 1 - 7 gehören die graphischen Darstellungen 1 - 7.

Versuchsreihe 1:

Nach Setzen der Leerversuchsquaddeln wurden 200mg Phenylbutazon/75 kg Körpergewicht oral appliziert. In der aus Tabelle 1 hervorgehenden Zeiteinteilung wurde der Verlauf der Hemmung der Hyaluronidaseaktivität über 270 Minuten verfolgt. Es ergab sich eine deutliche Hemmung der Hyaluronidase. Einzelergebnisse gehen aus Tabelle 1 hervor.

Versuchsreihe 2:

Es wurden 50 mg Phenylbutazon/75 kg Körpergewicht appliziert. Die Quaddelsetzung erfolgte wie im Versuch 1; nur erstreckte sich die Versuchsdauer diesmal über 360 Minuten, um einen besseren Überblick über den zeitlichen Verlauf der Hemmung insbesondere ihrer Maximalpunkte zu erhalten. Es zeigte sich eine deutliche Hemmung, deren Maximum bei 180 Minuten lag und die dann langsam auspendelte. Einzelwerte ergeben sich aus Tabelle 2.

Versuchsreihe 3:

Die auf 30 mg/75 kg gesenkte Dosis wurde nach Setzen der Kontrollquaddeln oral appliziert. Quaddelsetzung und Messung erfolgten genau nach dem Schema der vorangegangenen Versuche. Die Versuchsdauer betrug 270 Minuten, die Hemmung war offenbar. Ergebnisse sind in Tabelle 3 zu finden.

Versuchsreihe 4:

Im Hinblick auf die Fragestellung der Arbeit wurde die Phenylbutazondosis weiter verringert, und zwar auf 20mg/75kg. Der Versuch erstreckte sich über 270 Minuten. Auch hier zeichnete sich trotz der geringen Dosierung noch eine deutliche Hemmung der Hyaluronidaseaktivität ab, was aus Tabelle 4 einwandfrei hervorgeht.

Versuchsreihe 5:

Das zu erwartende Ausbleiben der Hyaluronidasehemmung erfolgte in dieser Versuchsreihe. Bei entsprechender Versuchsanordnung und einer Versuchsdauer von 270 Minuten wurden 10mg/75kg appliziert. Bei allen drei Probanden blieb die Hemmung aus. Einzelergebnisse sind aus Tabelle 5 ersichtlich.

Versuchsreihe 6:

Um einen für spätere Vergleichsuntersuchungen interessanten Einblick in den Verlauf der Hyaluronidasehemmung auch während der ersten beiden Stunden zu erhalten, wurden 10mg/75kg in geänderter, aus Tabelle 6 hervorgehender Zeiteinteilung appliziert. Ergebnisse sind aus Tabelle 6 zu ersehen.

Versuchsreihe 7:

20mg/75kg wurden ebenfalls in der Zeiteinteilung des vorangegangenen Versuches Nr. 6 appliziert. Ergebnisse gehen aus Tabelle 7 hervor.

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

1. Statistisch ausgewertete Versuchsreihen

Nach Vorliegen der Einzelwerte wurden die Ergebnisse der für die Aussage wesentlichen Dosen und Versuchszeiten einer statistischen Überprüfung unterzogen. Da 20 mg Phenylbutazon/75kg Körpergewicht als geringste Dosis noch eine Wirkung zeigte und bei 10mg/75kg keine deutlichen Ergebnisse mehr erzielt wurden, waren die ent-

sprechenden Versuchsreihen statistisch gegeneinander abzusichern. Ausgewertet wurden die Ergebnisse der Versuchsreihen 6 und 7, da die hierin enthaltenen Versuchszeiten besonders im Hinblick auf einen Vergleich mit der Wirkung des Prednisons (Loy¹²) noch das stärkste Interesse beanspruchten.

Der statistischen Auswertung waren die Versuchszeiten 60, 75, 90, 120, 150 und 180 Minuten zu Grunde gelegt.

2. Methode der statistischen Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte zunächst für jede Substanz einzeln mit Hilfe einer mehrfachen Varianz-Analyse. In diesen Varianz-Analysen wurde die Gliederung der Versuche nach Versuchspersonen, Quaddeltypen und Versuchszeiten berücksichtigt. Als Parameter wurde für beide Quaddeltypen zu den Versuchszeiten die Abweichung gegenüber der zugehörigen Kontroll-Quaddel verwendet. Bei dieser Form der Auswertung wird berücksichtigt, dass die reine Farbstoff-Quaddel während der Versuchszeiten ebenfalls Veränderungen erfährt; insbesondere werden dabei die beobachteten Abweichungen der reinen Farbstoff-Quaddel zu den Versuchszeiten mit den entsprechenden Abweichungen der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel verglichen.

3. Ergebnisse der statistischen Auswertung

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung für die fünf geprüften Verfahren sind in den Tabellen 1 - 5 zusammengestellt. Es bedeutet hierin für jeden Quaddel-Typus $\bar{x}$ das arithmetische Mittel des zur betreffenden Versuchszeit beobachteten Spreadings, d_k die Abweichung des Spreadings unter Substanz gegenüber dem zugehörigen Leerwert vor Applikation der Substanz. $E(d_k)$ bedeutet für jeden Quaddel-Typus den Erwartungswert für die Abweichung d_k unter der Hypothese, dass sich die Werte von d_k für die beiden Quaddel-Typen lediglich um eine additive Konstante unterscheiden, die nicht von den Versuchszeiten abhängig ist (Hypothese der Parallelität). Dass diese Hypothese zulässig ist, ergibt sich aus den Varianz-Analysen.

$E(d_k) - E_F(d_k)$ ist der Schätzwert für diese Konstante, d.h. diese Grösse stellt die Differenz zwischen der Hemmung des Spreadings der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel und derjenigen der Farbstoff-Quaddel dar.

Soweit die Varianz-Analysen ergeben haben, dass zwischen der Versuchszeiten Unterschiede in der Hemmung des Spreadings vorlagen, wurde die kleinste Differenz D_T (5%) angegeben, die zwischen den Messwerten zweier verschiedener Versuchszeiten vorliegen muss, damit dieser Unterschied als statistisch gesichert gelten kann (Test-Niveau 5%).

Schliesslich sind in den Tabellen die Ergebnisse der Varianz-Analysen angegeben.

Für 20 mg Phenylbutazon liegt ein statistisch gesicherter Unterschied in der Hemmung der reinen Farbstoff-Quaddel und derjenigen der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel vor. Nach dem Ergebnis der Varianz-Analyse ist es berechtigt, die Hypothese der Parallelität anzunehmen. Hiernach darf angenommen werden, dass die Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel zu allen Versuchszeiten um 21,2 mm Quadrat stärker gehemmt wird als die Farbstoff-Quaddel. Es liegt ausserdem eine Abhängigkeit der Hemmung des Spreadings vom Zeitpunkt der Beobachtung vor (siehe Varianz-Komponente zwischen Zeiten). Die Hemmung zu dem Zeitpunkt 60 Minuten ist in statistisch gesicherter Weise niedriger als diejenige zu dem Zeitpunkt 120 Minuten und 150 Minuten. Im Mittel beträgt die Hemmung für die reine Farbstoff-Quaddel 6,9 mm Quadrat, für die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel 28,1 mm Quadrat. Die Hemmung für die reine Farbstoff-Quaddel kann noch als Zufallseffekt angesehen werden, die Hemmung der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel ist dagegen mindestens auf dem 1%-Test-Niveau statistisch gesichert. Zusammenfassend ergibt sich, dass durch 20 mg Phenylbutazon eine Hemmung des Hyaluronidase-Spreadings in der gewählten Versuchsordnung erzielt werden kann.

Für 10 mg Phenylbutazon liegen keine Unterschiede in den Veränderungen der beiden Quaddel-Typen nach Applikation der Substanz vor (siehe Varianz-Komponente Quaddel-Typen). Ausserdem ist die Annahme der Hypothese der Parallelität gerechtfertigt (siehe Va-

rianz-Komponente Zeiten x Typen). Die mittlere Veränderung des Spreadings nach Applikation der Substanz beträgt für die Farbstoff-Quaddel 6,5 mm Quadrat, für die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel 2,5 mm Quadrat. Insgesamt besagen diese Ergebnisse, dass durch 10 mg Phenylbutazon in dieser Versuchsanordnung keine Hyaluronidase-Hemmung erzielt werden kann.

Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen erbrachten die Tatsache, dass das Hyaluronidase-Spreading bei oraler Applikation von Phenylbutazon auf wesentlich geringere Dosen anspricht als vergleichsweise bei Salbenapplikation¹⁰. Die zu erforschende Mindestdosis lag demnach erwartungsgemäss ziemlich niedrig. Während bei 200, 50, 30 und 20mg Phenylbutazon/75kg Körpergewicht jeweils deutliche Hemmungen der Hyaluronidase-Aktivität zu beobachten waren, zeigten 10mg/75kg keine Wirkung mehr. Es schien sogar eher eine Steigerung des Spreadingeffektes aufzutreten, wenngleich sie auch im Bereich der Fehlerbreite lag.

Es darf also angenommen werden, dass die geringste noch Hyaluronidasehemmend wirkende Dosis von Phenylbutazon beim Menschen bei oraler Applikation zwischen 10 und 20 mg/75 kg liegt.

Hinsichtlich des Zeitpunktes der maximalen Hemmung konnte im Vergleich zu anderen Applikationsarten folgender Unterschied festgestellt werden: während nach V o g e l⁷ bei intramuskulärer Injektion des Phenylbutazons das Maximum der Hemmung durchschnittlich bei 60 - 70 Minuten bei einer Dosis von 4 mg/kg lag, war dies bei einer Hautapplikation von 20 mg/kg einer Phenylbutazonsalbe¹⁰ erst nach 120 - 150 Minuten der Fall. 1,66 mg/kg zeigten keine Wirkung mehr.

In den vorliegenden Untersuchungen ergab sich bei oraler Applikation bei allen getesteten, wirksamen Dosen eine maximale Hemmung zwischen 120 und 240 Minuten. Diese Ergebnisse erlauben den Schluss,

dass Phenylbutazon bei oraler Applikation zwar in sehr viel geringeren Dosen Hyaluronidase hemmend wirkt, das Maximum der Hemmung aber wesentlich später eintritt als bei intramuskulärer Applikation.

Zum Vergleich sei hier noch auf den Pyrexal-Test von H i e m e y e r¹ hingewiesen. Er konnte zeigen, dass nach einer täglichen Gabe von 200 mg Phenylbutazon/75 kg über vier Tage, am vierten Tage keine eindeutige Beeinflussung des Pyrexal-Hauterythems mehr zu beobachten war. Betrachtet man diese Dosis als geringste noch wirksame Dosis in diesem Test, so kann man sagen, dass der Hyaluronidase-Spreading-Test der weitaus empfindlichere ist, insbesondere wenn man die Phenylbutazon Gabezeiten berücksichtigt.

Zusammenfassung

Die geringste noch wirksame Hyaluronidase hemmende Dosis von Phenylbutazon nach oraler Applikation liegt beim Menschen zwischen 10 und 20 mg/75 kg Körpergewicht. Die maximale Hemmung ist zwischen 120 und 240 Minuten zu beobachten.

Anhang für
Tabellen
und graphische Darstellungen

Zeit	Proband Nr. 1		Proband Nr. 2		Proband Nr. 3	
	F(mm ²)	FH(mm ²)	F(mm ²)	FH(mm ²)	F(mm ²)	FH(mm ²)
LV	92	135	77	100	80	121
120'	80	115	84	98	70	115
150'	78	87	67	79	70	86
180'	60	63	90	90	65	90
210'	74	75	67	68	60	80
240'			74	77	52	70
270'			50	63		

Tabelle 1

Einzelwerte unter 200 mg Phenylbutazon

Erklärungen zu den Tabellen:

LV = Leer-Versuch

' = Minuten nach oraler Applikation

F = Farbstoff-Quaddel

FH = Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Zeit	Proband Nr. 1		Proband Nr. 2		Proband Nr. 3	
	F(mm ²)	FH(mm ²)	F(mm ²)	FH(mm ²)	F(mm ²)	FH(mm ²)
LV	65	90	70	106	75	110
120'	55	70	64	89	57	84
150'	50	66	53	75	60	98
180'	45	60	60	77	50	70
210'	50	70	57	80	55	90
240'	40	60	70	79	60	80
270'	70	85	70	97	70	100
300'	60	85	75	90	78	83
330'	60	70	70	85	82	90
360'	65	70	65	75	70	80

Tabelle 2

Einzelwerte unter 50 mg Phenylbutazon

Zeit	Proband Nr. 1		Proband Nr. 2		Proband Nr. 3	
	F(mm ²)	FH(mm ²)	F(mm ²)	FH(mm ²)	F(mm ²)	FH(mm ²)
LV	70	110	60	92	70	90
120'	70	96	75	100	72	90
150'	70	98	55	60	70	75
180'	58	87	75	70	68	70
210'	60	85	61	62	69	68
240'	59	70	58	60	68	65
270'	55	65	56	60	50	66

Tabelle 3

Einzelwerte unter 30 mg Phenylbutazon

	Proband Nr. 1		Proband Nr. 2		Proband Nr. 3	
Zeit	$S(\text{mm}^2)$	$PH(\text{mm}^2)$	$S(\text{mm}^2)$	$PH(\text{mm}^2)$	$S(\text{mm}^2)$	$PH(\text{mm}^2)$
IV	64	60	40	60	60	60
100'	40	60	60	60	60	60
150'	40	60	60	60	60	60
160'	40	60	60	60	60	60
170'	40	60	60	60	60	60
180'	40	60	60	60	60	60
190'	40	60	60	60	60	60
200'	40	60	60	60	60	60
210'	40	60	60	60	60	60
220'	40	60	60	60	60	60
230'	40	60	60	60	60	60
240'	40	60	60	60	60	60
250'	40	60	60	60	60	60
260'	40	60	60	60	60	60
270'	40	60	60	60	60	60

Tabelle 4
Einzelwerte unter 20 mg Phenylbutazon

	Proband Nr. 1		Proband Nr. 2		Proband Nr. 3	
Zeit	$S(\text{mm}^2)$	$PH(\text{mm}^2)$	$S(\text{mm}^2)$	$PH(\text{mm}^2)$	$S(\text{mm}^2)$	$PH(\text{mm}^2)$
IV	60	115	60	120	60	90
100'	75	105	65	100	60	100
150'	76	103	70	95	70	110
160'	70	110	70	100	65	97
210'	67	119	60	115	70	103
240'	63	105	60	116	71	100
270'	62	120	70	120	70	100

Tabelle 5
Einzelwerte unter 10 mg Phenylbutazon

Zeit	Proband Nr. 1		Proband Nr. 2		Proband Nr. 3	
	F(mm ²)	FH(mm ²)	F(mm ²)	FH(mm ²)	F(mm ²)	FH(mm ²)
LV	60	80	60	64	42	75
45'	63	72	55	68	52	67
60'	70	80	55	62	56	73
75'	64	65	70	65	60	77
90'	75	80	60	65	62	75
105'	69	73	63	80	69	95
120'	80	90	64	80	69	65
150'	55	72	67	80	60	80
180'	68	70	66	90	90	100
210'	60	77	50	80	72	95

Tabelle 6

Einzelwerte unter 10 mg Phenylbutazon mit geänderten Zeiten

Zeit	Proband Nr. 1		Proband Nr. 2		Proband Nr. 3	
	F(mm ²)	FH(mm ²)	F(mm ²)	FH(mm ²)	F(mm ²)	FH(mm ²)
LV	61	109	45	76	56	80
45'	43	63	73	82	40	40
60'	40	111	60	73	50	72
75'	59	80	70	85	42	55
90'	45	81	77	85	40	47
105'	35	63	48	55	40	40
120'	44	38	43	50	36	53
150'	47	40	48	50	31	43
180'	50	64	48	50	30	43
210'	49	49	60	45	35	40

Tabelle 7

Einzelwerte unter 20 mg Phenylbutazon mit geänderten Zeiten

F-Quadrat				TV-Quadrat		
	$\bar{x}$	s^2	$S(\bar{x})$	$\bar{x}$	s^2	$S(\bar{x})$
100'	60.0	1.0	1.0	100'	1.0	1.0
110'	60.7	1.0	1.0	110'	1.0	1.0
120'	61.4	1.0	1.0	120'	1.0	1.0
130'	62.1	1.0	1.0	130'	1.0	1.0
140'	62.8	1.0	1.0	140'	1.0	1.0
150'	63.5	1.0	1.0	150'	1.0	1.0
160'	64.2	1.0	1.0	160'	1.0	1.0
170'	64.9	1.0	1.0	170'	1.0	1.0

$$s^2_{\text{PR}}(s^2_{\text{F}}) = s^2_{\text{PR}}(s^2_{\text{F}}) = - 1.00 = 1.00$$

$s^2_{\text{PR}}(s^2_{\text{F}})$ enthält

Tabelle 8

Mittelwerte, Mittelwertsdifferenzen und statistische Sicherheit
unter 10 mg Phenylbutazon

Varianz-Komponente	n	SSQ	MSQ	F _{max}	
Zwischen Patienten		140.60	140.60	1.00	-
Zwischen Zeiten	5	311.30	62.26	1.00	-
Quadrat-Typen	1	144.00	144.00	2.55	-
Patienten x Zeiten	10	1.175.00	117.50	3.71	5.0
Patienten x Typen	2	548.66	274.33	1.67	1.0
Zeiten x Typen	5	352.00	70.40	2.23	-
Rest-Varianz	10	316.34	31.63	-	-
Gesamt-Varianz	35	2.301.00	65.17		

Tabelle 9

Varianz-Analyse der Versuchsreihe 6 (10 mg Phenylbutazon)

F-Quaddel				FH-Quaddel		
	$\bar{x}$	d_K	$E(d_K)$	$\bar{x}$	d_K	$E(d_K)$
Leer	54°0			88°3		
60'	50°0	- 4°0	7°1	85°3	- 3°0	-14°1
75'	57°0	3°0	4°6	73°3	-15°0	-16°1
90'	44°3	- 9°7	- 7°9	61°0	-27°3	-29°1
120'	42°7	-11°3	-15°8	47°0	-41°3	-36°9
150'	42°0	-12°0	-17°4	44°3	-44°0	-38°6
180'	46°7	- 7°3	-11°9	50°7	-37°6	-33°1

$$E_{FH}(d_K) - E_F(d_K) = 21°17 \pm 8°49$$

$$D_T (5\%) = 22°91$$

Tabelle 10

Mittelwerte, Mittelwertsdifferenzen und statistische Sicherung
unter 20 mg Phenylbutazon

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F_{emp}	p
Zwischen Patienten	2	3.949°39	1.974°70	15°11	0°1%
Zwischen Zeiten	5	3.255°14	651°03	4°98	5°0%
Quaddel-Typen	1	4.032°25	4.032°25	30°85	0°1%
Patienten x Zeiten	10	857°94	85°79	-	-
Patienten x Typen	2	561°50	280°75	2°15	-
Zeiten x Typen	5	1.189°58	237°92	1°82	-
Rest-Varianz	10	1.307°17	130°72	-	-
Gesamt-Varianz	35	15.152°97	432°94		

Tabelle 11

Varianz-Analyse der Versuchsreihe 7 (20 mg Phenylbutazon)

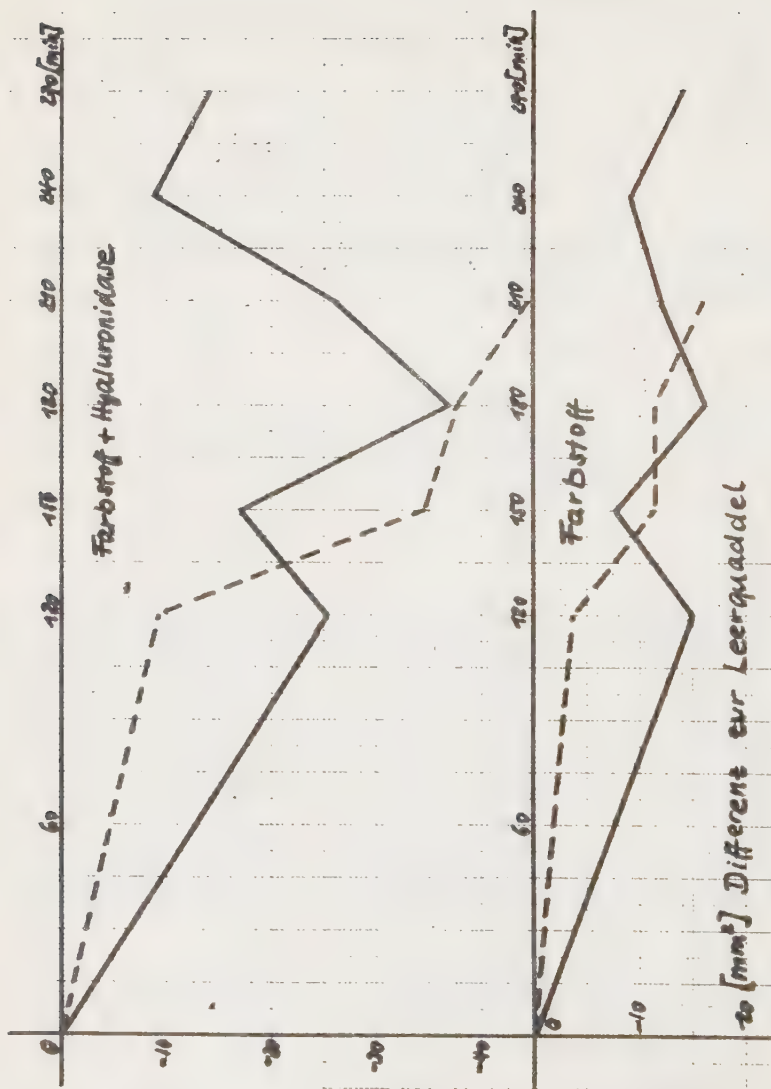


Abbildung 1

Graphische Darstellungen (Nr. 1 u. 4) der Mittelwertsdifferenzen
 unter — 20 mg und - - - - - 200 mg Phenylbutazon

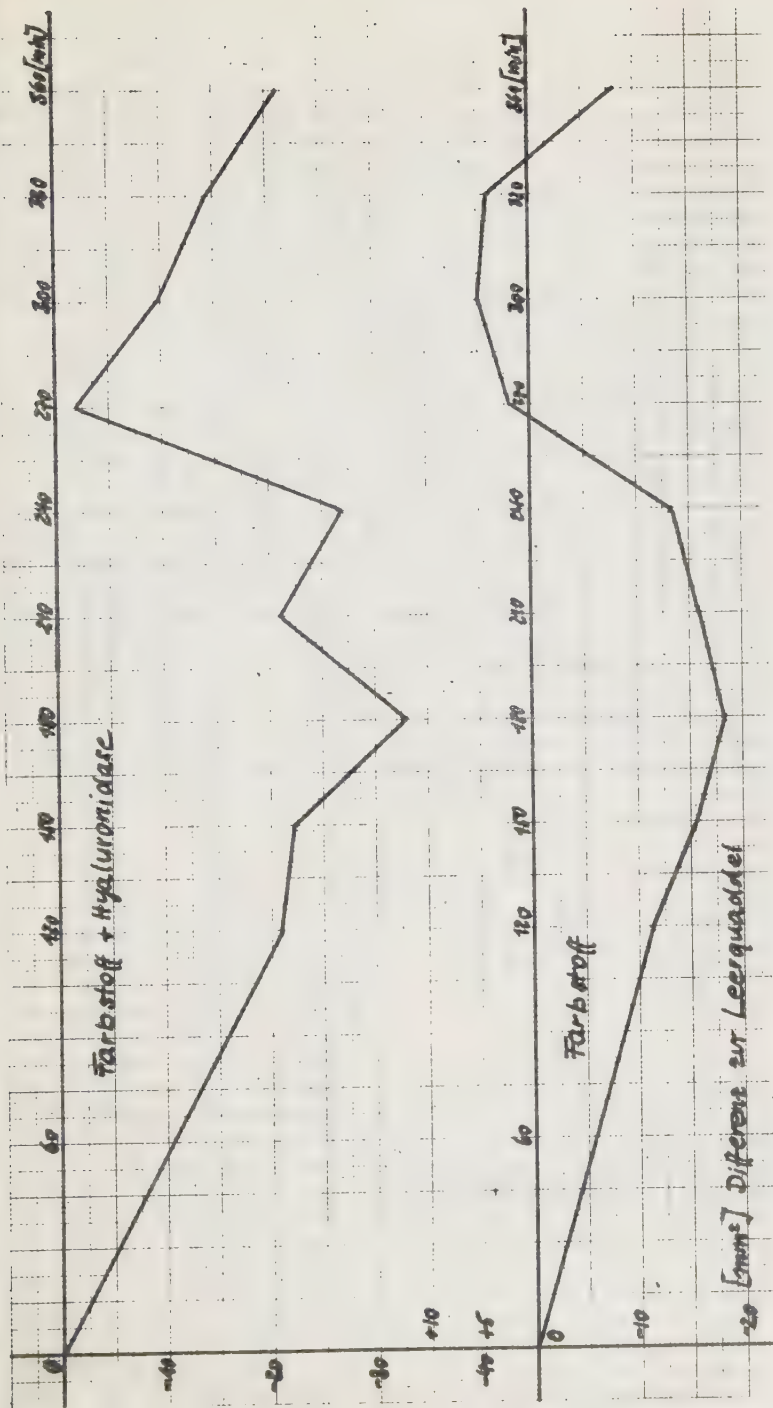


Abbildung 2

Graphische Darstellung (Nr. 2) der Mittelwertsdifferenzen unter 50 mg Phenylbutazon

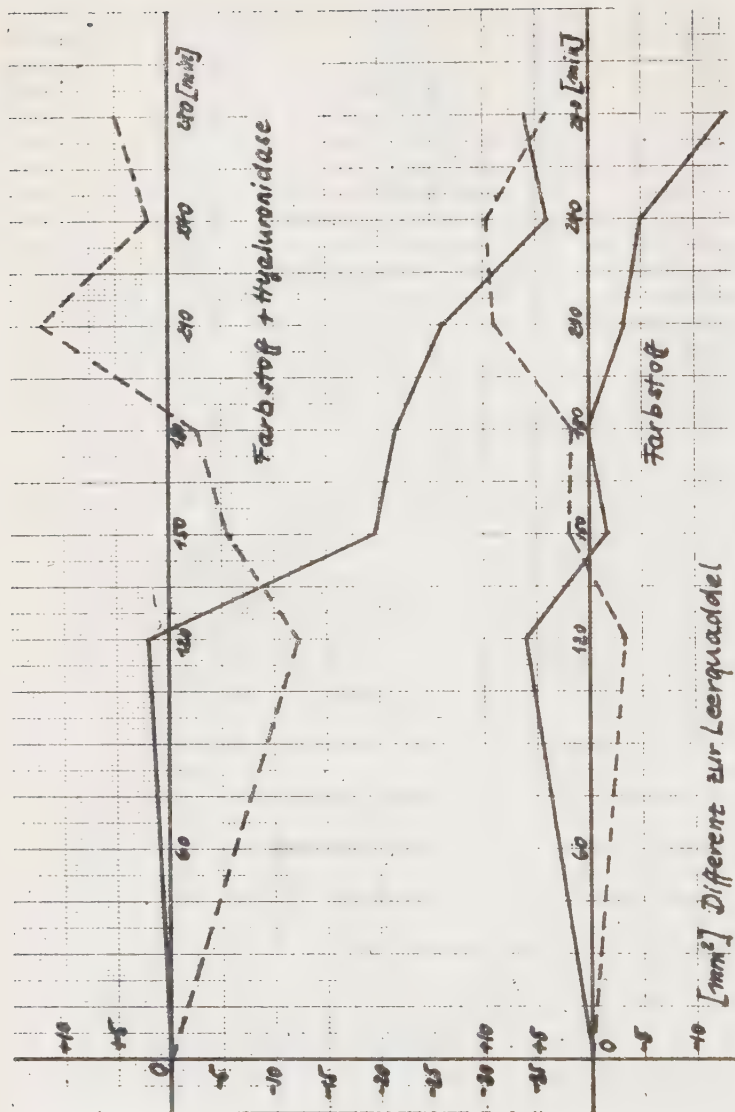


Abbildung 3

Graphische Darstellungen (Nr. 3 u. 5) der Mittelwertsdifferenzen
unter — 30 mg und - - - - - 10 mg Phenylbutazon

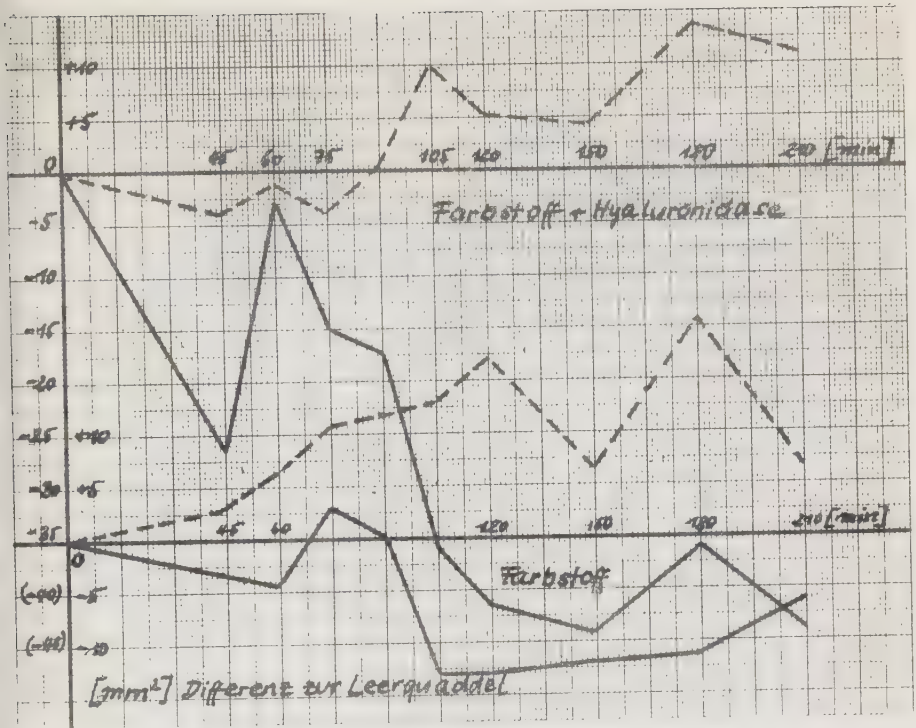


Abbildung 4

Graphische Darstellungen (Nr. 6 u. 7) der Mittelwertsdifferenzen
unter ---- 10 mg und — 20 mg Phenylbutazon

Literaturverzeichnis

- 1) Domenjoz, R.:
Arch. exper. Meth. u. Pharmacol. 225, 14 (1959)
- 2) Mathies, E. u. Jankowski, A.:
Klin. Wschr. 35, 892 (1957)
- 3) Mathies, E.:
Arzneim. Forsch. 8, 233 (1958)
- 4) Mathies, E., I. Biechele u. M. Hartmann:
Arztl. Forsch. 14, 5/160 (1960)
- 5) Hartmann, M.:
Diss. München 1958
- 6) Math:
Diss. München 1959
- 7) Vogel, M.:
Diss. München 1960
- 8) Madinaveitia, J.:
Biochemie J 32, 1806 (1938)
- 9) Gibian, E.:
Ergebn. der Enzymforsch. 13, 1 (1954)
- 10) Mathies, E.:
Arzneim. Forsch. 13, 805-809 (1963)
- 11) Mathies, E.:
in Vorbereitung
- 12) Ley, G.:
Diss. München in Vorbereitung
- 13) Mathies, E. u. M. Vogel:
Arzneim. Forsch. Exper. Med. 133, 82 (1960)

Herrn Professor Dr. W. Seitz danke ich für die Überlassung des Themas.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. H. Mathies für die Anregung und Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas danken.

Für die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse bin ich Herrn Dipl.-Math. K. Liebrich sehr dankbar.

Bei der Firma Geigy A.G. möchte ich mich für die gewährte Unterstützung und die Überlassung der verwendeten Prüfsubstanz Phenylbutazon (Butazolidin) bedanken.

Als Sohn des Facharztes Dr. med. Eberhard Badelt und seiner Ehefrau Gerda geb. Schneider wurde ich am 21.4.1940 in Breslau geboren. Durch die Kriegereignisse kamen wir 1949 nach München, wo ich 1950 von der Volksschule in ein humanistisches Gymnasium überwechselte. Nach dem Abitur im Jahre 1959 begann ich in München mein Medizinstudium und bestand im Sommer 1962 die ärztliche Vorprüfung.

Seit dem Sommer 1963 war ich mit der Bearbeitung dieses Dissertationsthemas beschäftigt.

